



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199568  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 109/097

- (22) Přihlášeno 26 11 74  
(21) (PV 8076-74)  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 11 73  
(RI-530) Maďarská lidová republika  
(40) Zveřejněno 31 10 79  
(45) Vydáno 15 07 83

- (72) Autor vynálezu KISFALUDY LAJOS dr., DANCSI LAJOS, PATTHY ÁGNES,  
FEKETE GYÖRGY dr. a SZABÓ ISTVÁN dr., BUDAPEŠŤ (MLR)  
(73) Majitel patentu RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T., BUDAPEŠŤ (MLR)

## (54) Způsob výroby substituovaných derivátů hydrazidů kyselin $\alpha$ -aminooxykarboxylových a jejich adičních solí s kyselinami

1

Vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných derivátů hydrazidů kyselin  $\alpha$ -aminooxykarboxylových a jejich adičních solí, jichž se používá zejména jako tuberkulostatik.

V britském patentu č. 1 323 170 je popsána řada tuberkulostaticky účinných derivátů hydrazidů kyselin  $\alpha$ -aminooxykarboxylových s volnou nebo acylem substituovanou aminoxykupinou.

Reakce  $\alpha$ -aminooxykarboxylových kyselin s karbonylovými sloučeninami se používá pro analytické účely již dlouho (M. Anchel, R. Schoenheimer: J. Biol. Chem. **114**, 1936, 539). Při zkoumání Schiffových bází tvořených touto reakcí na biologické účinky bylo zjištěno, že některé sloučeniny ovlivňují růst rostlin (M. S. Newmann a kol.: J. Am. Chem. Soc. **69**, 1947, 718), zatímco jiné vykazují účinek podobný účinku vitamínu K (britský patent č. 621 934).

Bez bližších údajů biologických účinků jsou A. Richardsonem popsány (J. Med. Chem. **7**, 1964, 824) některé aldoximy a ketoximy kyseliny aminoxyoctové, jakož i jejich ethylester a K. Undheimem (Acta Chemica Scandinavica **19**, 1965, 317) v souvislosti s vyšetřováním polosyntetických penicilinů Schiffových bází některých  $\alpha$ -aminooxykarboxylových kyselin.

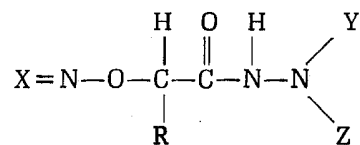
2

Při zkoumání bakteriostatického účinku různých Schiffových bází derivátů aminoxykarboxylových kyselin bylo E. Testem a spolupracovníky zjištěno (Helvetica Chimica Acta **46**, 1963, 766), že pro účinek působící na různé mikroorganismy je nutná existence volné aminoxykupiny.

G. P. Ellis a G. B. West (Progress in Medicinal Chemistry, Londýn, Butterworths, Vol. 5, 1967, str. 348), kteří zkoumali bakteriostatické účinky různých sloučenin majících nitrofurfurylidenovou skupinu, se nemiňují o tom, že by sloučeniny mající tuto skupinu měly účinek proti mikroorganismům způsobujícím tuberkulosu.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že určité sloučeniny, které obsahují aminoxykupinu ve formě svých oximů tvořených s aldehydy nebo ketony, mají cenné terapeutické účinky.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby substituovaných derivátů hydrazidů kyselin  $\alpha$ -aminooxykarboxylových obecného vzorce I



(I),

kde

X značí cykloalkylidenový zbytek, substituovaný azacykloalkylidenový zbytek nebo methylenový zbytek substituovaný fenylovými nebo kyslíkatými heterocyklickými zbytky, jež obojí jsou alespoň jednou substituovány alkylem s 1 až 5 atomy uhlíku a/nebo atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou a/nebo aminoskupinou,

R znamená atom vodíku, benzylový zbytek nebo alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jednou methylthioskupinou,

Y značí atom vodíku a

Z značí atom vodíku nebo acylový zbytek odvozený od pyridinkarboxylové kyseliny, nebo

Y a Z spolu značí substituenty uvedené pro X, a jejich adičních solí s kyselinami.

S výhodou obsahuje cykloalkylidenový zbytek, který může značit X, popřípadě Y a Z společně, 4 až 6 atomů uhlíku, zvláště je to cyklopentylidenový nebo cyklohexylidenový zbytek.

Je výhodné, když substituovaným azacykloalkylidenovým zbytkem, který může značit X, popřípadě Y a Z dohromady, je heterocyklický zbytek mající 5 nebo 6tičlenný kruh. Dále je výhodné, když substituovaný azacykloalkylidenový zbytek, který může značit X, popřípadě Y a Z dohromady, má jako substituenty na dusíku alkoxykarboxylový zbytek, obsahující 1 až 4, zejména pak 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkoxyčásti. Zvláště vhodný je substituovaný azacykloalkylidenový zbytek, který může značit X, popřípadě Y a Z dohromady, a N-alkoxyperidylidenový zbytek, především N-ethoxykarboxypiperidylidenový zbytek.

Speciální alkylové zbytky, jimiž může být substituován methylenový zbytek, který může značit X, popřípadě Y a Z dohromady, jsou methyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl a pentyl. S výhodou mají tyto alkylové zbytky, kterými může být substituován methylenový zbytek, 1 až 3, zejména pak 1 nebo 2 atomy uhlíku.

Je také výhodné, když kyslíkaté heterocyklické zbytky, jimiž může být substituován methylenový zbytek, který může značit X, popřípadě Y a Z dohromady, jsou substituovány 1 nebo více atomy halogenů, hydroxyskupinami, nitroskupinami a/nebo aminoskupinami, přičemž zvláště výhodné jsou nitroskupiny. Jako atomy halogenů, kterými fenylové zbytky, popřípadě kyslíkaté heterocyklické zbytky, jimiž může být substituován methylenový zbytek, který může značit X, popřípadě Y a Z dohromady, lze uvést chlor, brom a/nebo jod. S výhodou mají tyto kyslíkaté heterocyklické zbytky, popřípadě substituované, kterými může být substituován methylenový zbytek, který může značit X, popřípadě Y a Z dohromady, 5 nebo 6tičlenný kruh. Zvláště výhodné je, když methylenovým zbytkem substituovaným kyslíkatými

heterocyklickými zbytky, popřípadě substituovanými, je furfurylidenový nebo nitro-furfurylidenový zbytek.

Speciální alkylové zbytky, popřípadě substituované jedním nebo několika methylthiozbytky, které mohou značit R, jsou ethyl, propyl, butyl a pentyl. Takový alkylový zbytek popřípadě substituovaný jedním nebo několika methylthiozbytky, obsahuje s výhodou 1 až 3, zejména 1 nebo 2, atomy uhlíku.

Jestliže R má jiný význam než atom vodíku, jedná se o sloučeniny s asymetrickým uhlíkovým atomem.

S výhodou je acylovým zbytkem odvozeným od kyseliny pyridinkarboxylové, který může značit Z, izonikotinoylový zbytek.

Zvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou:

N-[N'-(izopropyliden)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinhydrobromid,

N-[N'-(m-nitrobenzal)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin,

N-[N'-(o-chlorbenzal)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin,

N-[N'-(cyklopentyliden)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin,

N-[N'-(furfuryliden)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin,

N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin,

N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminoxybutyryl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin,

N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminoxy-( $\gamma$ -methylthio)-butyryl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin,

N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminoxy-( $\beta$ -phenyl)-propionyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinhydrochlorid,

N-(N'-(p-amino-[1'(methyl)]-benzal)-aminoxyacetyl)-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin,

N-[N'-(p-hydroxybenzal)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin,

N-[N'-(1'-(methyl)-benzal)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin a

N-[N'-(5-nitrofurfuryliden)-aminoxyacetyl]-N'-(5-nitrofurfuryl)-hydrazon.

Léčiva, která obsahují jednu, popřípadě několik shora uvedených sloučenin jako účinnou složku, popřípadě účinné složky, účelně s obvyklými nosiči a pomocnými látkami.

Sloučeniny podle vynálezu mají totiž cené farmakologické účinky. Zejména jsou hod-

notnými tuberkulostatiky. Zvláště účinné jsou sloučeniny substituované na hydrazidové skupině izonikotinoylovou, popřípadě 5-nitrofurfurylidenovou skupinou. Vedle svého silného účinku vyznačující se sloučeniny, které mají 5-nitrofurfurylidenovou skupinu také tím, že jsou účinné též proti rezistentním druhům kmene *mycobacterium tuberculosis*. Sloučeniny podle vynálezu jsou prvními deriváty 5-nitrofurfurylidenu, které jsou účinné proti mikroorganismům způsobujícím tuberkulosu.

Ke zkoumání prováděném in vitro byla použita živná půda obsahující 2,5 % albumi-

nu. Živná půda, která obsahovala zkoumané sloučeniny, byla očkovaná 0,01 mg čerstvou kulturou bakterií a při 37 °C 3 týdny pomnožována. Potom byly stanoveny hodnoty potlačování růstu. Byly zkoumány tyto kmeny bakterií: *mycobacterium tuberculosis* H37R<sub>v</sub>, proti hydrazidu kyseliny izonikotinové (INH<sub>res</sub>) rezistentní *mycobacterium tuberculosis*, proti streptomycinu rezistentní (Strepto<sub>res</sub>) *mycobacterium tuberculosis* a *mycobacterium kansasii*. Výsledek mikrobiologické zkoumání sloučenin podle vynálezu je uveden v následující tabulce.

Tabulka

Sloučenina	Hodnoty potlačování růstu v $\gamma/cm^3$			Mycobacterium tuberculosis H <sub>37</sub> R <sub>v</sub>	Mycobacterium tuberculosis kansasii
	proti hydrázidu kyseliny izonikotinové rezistentní (INH <sub>res</sub> ) Mycobacterium tuberculosis	proti streptomycinu rezistentní (Strepto <sub>res</sub> ) Mycobacterium tuberculosis			
N-[N''-(izopropyliden)-amino- oxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)- hydrázinhydrobromid	0,1 až 1,0	0,1 až 1,0	10 až 25		
N-[N''-(m-nitrobenzal)-amino- oxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)- hydrázín	0,1 až 1,0	0,1 až 1,0	10 až 25		
N-[N''-(o-chlorbenzal)-amino- oxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)- hydrázín	0,1 až 1,0	0,01 až 0,1	1 až 5		
N-[N''-(cyclopentyliden)-ami- nooxyacetyl]-N'-(izonikoti- noyl)-hydrázín	0,1 až 1,0	0,1 až 1,0	5 až 10		
N-[N''-(furfuryliden)-amino- oxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)- hydrázín	0,01 až 0,1	0,01 až 0,1	25 až 50		
N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)- aminooxyacetyl]-N'- -(izonikotinoyl)-hydrázín	0,1 až 1,0	0,1 až 1,0	50		
N-(N''-[p-amino-[1'-(methyl)]- benzal]-aminooxyacetyl)-N'- -(izonikotinoyl)-hydrázín	0,1 až 1,0	0,1 až 1,0	10 až 25		
N-[N''-(p-hydroxybenzal)-amino- oxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)- hydrázín	0,1 až 1,0	1,0 až 5,0	25 až 50		
N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-D- - $\alpha$ -aminooxybutyryl]-N'-(izo- nikotinoyl)-hydrázín	0,1 až 1,0	1,0 až 5,0	25 až 50		
	0,1 až 1,0	0,1 až 1,0	0,1 až 1,0		

## Sloučenina

Sloučenina	Hodnoty potlačování růstu v $\gamma/\text{cm}^3$		Mycobacterium tuberculosis H37R <sub>v</sub>
	proti hydrazidu kyseliny izonikotinové rezistentní (INH <sub>res</sub> ) Mycobacterium tuberculosis	proti streptomycinu rezistentní (Strepto <sub>res</sub> ) Mycobacterium tuberculosis	
N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\gamma$ -methylmercapto)-butyryl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin	0,1 až 1,0	0,1 až 1,0	Mycobacterium tuberculosis H37R <sub>v</sub>
N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -phenyl)-propionyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinhydrochlorid	25 až 50	0,1 až 1,0	Mycobacterium tuberculosis
N-[N''-[1'-(methyl)-benzal]-aminooxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin	10 až 25	0,1 až 1,0	Mycobacterium tuberculosis
N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-aminooxyacetyl]-N'-(5-nitrofurfuryl)-hydrazon	50	0,1 až 1,0	Mycobacterium tuberculosis
	0,1 až 1,0	0,1 až 1,0	Mycobacterium tuberculosis kansasii



sloučeninou vzorce IV. Reakční směs se nechá stát 1 až 72 hodin, s výhodou asi 16 hodin, při teplotě 0 až 40 °C, s výhodou při teplotě místnosti. Potom se produkt izoluje odpařením nebo srážením a popřípadě čistí extrakcí nebo krystalizací. Je-li to žádoucí může se získaná sloučenina přivést na fyziologicky snášitelnou adiční sůl kyseliny, jako například hydrohalogenid, sulfát, bisulfát, fosfát, acetat, citrát nebo vínan.

Podle další výhodné formy způsobu podle vynálezu se nechá reagovat 1 molekulivalent nesubstituovaného hydrazidu kyseliny  $\alpha$ -aminooxykarboxylové vzorce II v bezvodém alkoholu, s výhodou v absolutním ethanolu, při zvýšené teplotě, s výhodou při bodu varu směsi, asi 30 minut se 2 molekulivalenty odpovídající oxosloučeniny vzorce IV. Reakční směs se popřípadě nechá stát ještě 1 až 72 hodin, výhodně asi 16 hodin při teplotě místnosti, rozpouštědlo se oddestiluje a popřípadě se zbytek překrystalizuje z alkoholu nebo směsi alkoholu a vody. Tato forma provedení způsobu podle vynálezu se může obměnit tak, že 1 mol nesubstituovaného hydrazidu kyseliny  $\alpha$ -aminooxykarboxylové vzorce II, opatřené známou chránicí skupinou na dusíkovém atomu, nechá reagovat nejprve s 1 mol oxosloučeniny vzorce IV a potom, po odštěpení chránicí skupiny o sobě známým způsobem, 1 molem další oxosloučeniny vzorce IV.

Podle jedné výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu se vychází ze Schiffovy báze vzorce III převedené na aktivní ester, s výhodou pentachlorfenylester, nebo ze Schiffovy báze vzorce III aktivované na karboxylové skupině ( $R' = H$ ) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidem a tyto se nechají reagovat při teplotě místnosti v přítomnosti organického rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu, se substituovaným hydrazinem vzorce V, s výhodou hydrazidem kyseliny izonikotinové. Reakční směs se nechá stát 1 až 72 hodin, s výhodou asi 16 hodin. Vytvořený vedlejší produkt (pentachlorfenol nebo N,N'-dicyklohexylmočovina) se odstraní extrakcí nebo filtrací. Produkt se izoluje odpařením a čistí extrakcí a překrystalizováním.

V případě použití N'-alkoxykarboxyhydrazidu, popřípadě N'-benzyloxykarboxyhydrazidu, jako substituovaného hydrazinu vzorce V se s výhodou pracuje podobně, po reakci se však chránicí vrstva z produktu odštěpí kyselou hydrolýzou. Ke kyselé hydrolýze se s výhodou používá kyselina halogenovodíková v organickém rozpouštědle, zvláště kyselina bromovodíková v ledové kyselině octové. Produkt získaný ve formě adiční soli s kyselinou se sráží z reakční směsi přidávkem rozpouštědla, ve kterém se sůl špatně rozpouští, s výhodou přidáním diethyletheru.

Podle další výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu se k Schiffově bázi vzorce II, popřípadě vyrobené in situ z es-

teru  $\alpha$ -aminooxykarboxylové kyseliny a aldehydu, popřípadě ketonu, přidá hydrazinhydrát při teplotě 0 až 25 °C, výhodně při 0 °C, popřípadě v přítomnosti organického rozpouštědla. Reakční směs se nechá stát 1 až 72 hodin, výhodně asi 16 hodin při teplotě 0 až 25 °C a potom se popřípadě rozpouštědlo oddestiluje. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje a překrystalizuje z organického rozpouštědla, s výhodou ethanolu, nebo ze směsi organického rozpouštědla a vody, svý hodou směsi ethanolu a vody nebo směsi ethanolu a diethyletheru.

Sloučeniny použité u způsobu podle vynálezu jako výchozí látky nejsou zčásti známé, mohou se však získat principálně známým způsobem, například podle maďarského patentu č. 160 181 nebo způsoby popsány v příkladech.

Čistota produktu se může kontrolovat pomocí chromatografie na tenké vrstvě.

Vynález je dále blíže objasněn v příkladech, které vynález nikterak neomezuje. Hodnoty retence ( $R_f$  — hodnoty) sloučenin popsaných v příkladech byly stanoveny podle Stahla na silikagelu G, přičemž jako kapalina byla použita směs n-hexanu, ledové kyseliny octové a chloroformu v poměru 1 : 1 : 8. Body tání byly měřeny přístrojem na měření bodu tání podle Dr. Tottoliho. K určení struktury byly vždy podle případu použita spektrografická měření infračerveným světlem, magnetická jaderná rezonance a měření hmotovým spektrografem. Specifický úhel otáčení opticky aktivních sloučenin byl měřen polarimetrem Opton.

#### Příklad 1

N-[N'-(m-nitrobenzal)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin

2,60 g (0,007 molů) N-(aminoxyacetyl)-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinhydrobromidu bylo rozpuštěno v 10 ml bezvodého methylformamidu a k roztoku bylo nejprve přidáno 1,21 g (0,008 molu) m-nitrobenzaldehydu a potom za míchání, popřípadě třepání při teplotě místnosti 1,95 ml (0,014 molu) bezvodého triethylaminu. Reakční směs byla ještě 1 hodinu míchána a potom nechána stát 16 hodin při teplotě místnosti. Vyloučený triethylamoniumbromid byl odfiltrován a filtrát byl odpařován za sníženého tlaku na sušinu. Zbytek byl rozpuštěn ve 20 ml ethylacetátu a 2krát extrahován 10 ml vody. Organická fáze byla sušena přes síran sodný a potom za sníženého tlaku odpařována na sušinu. Zbytek byl překrystalizován z ethanolu. Tak bylo získáno 1,96 g (82 % teorie) N-[N'-(m-nitrobenzal)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinu s bodem tání 158 až 160 °C.  $R_f = 0,47$ .

Pro  $C_{15}H_{13}O_5N_5$

vypočteno:

52,5 % C, 3,8 % H, 20,4 % N;

nalezeno:

52,5 % C, 3,9 % H, 20,5 % N.

Podobným způsobem byly vyrobeny následující sloučeniny.

## Příklad 2

N-(N''-{p-amino-[1'(methyl)]-benzal}amino-  
oxyacetyl)-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinVýtěžek: 77 % teorie. Teplota tání po pře-  
krystalizaci z ethanolu: 175 až 177 °C.  
 $R_f = 0,58$ .Pro  $C_{16}H_{17}O_3N_5$ 

vypočteno:

58,7 % C, 5,2 % H, 21,4 % N;

nalezeno:

58,7 % C, 5,2 % H, 21,2 % N.

## Příklad 3

N-[N''-(p-hydroxybenzal)-aminooxyacetyl]-  
-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinVýtěžek: 85 % teorie. Teplota tání po pře-  
krystalování z ethanolu: 203 až 204 °C.  
 $R_f = 0,18$ .Pro  $C_{15}H_{14}O_4N_4$ 

vypočteno:

57,4 % C, 4,5 % H, 17,8 % N;

nalezeno:

57,5 % C, 4,6 % H, 17,8 N.

## Příklad 4

N-[N''-(o-chlorbenzal)-aminooxyacetyl]-N'-  
-(izonikotinoyl)-hydrazinVýtěžek: 85 % teorie. Teplota tání po pře-  
krystalování z ethanolu: 147 až 149 °C.  
 $R_f = 0,55$ .Pro  $C_{15}H_{13}O_3N_4Cl$ 

vypočteno:

54,1 % C, 3,9 % H, 10,7 % Cl;

nalezeno:

54,0 % C, 4,0 % H, 10,7 Cl.

## Příklad 5

N-[N''-(cyklopentyliden)-aminooxyacetyl]-  
-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinVýtěžek: 82 % teorie. Teplota tání po pře-  
krystalování z vody: 160 až 161 °C.  
 $R_f = 0,67$ .Pro  $C_{13}H_{16}O_3N_4$ 

vypočteno:

56,5 % C, 5,8 % H, 20,3 % N;

nalezeno:

56,5 % C, 5,8 % H, 20,1 % N.

## Příklad 6

N-[N''-(furfuryliden)-aminooxyacetyl]-N'-  
-(izonikotinoyl)-hydrazinVýtěžek: 73 % teorie. Teplota tání po pře-  
krystalování z vody: 123 až 125 °C.  $R_f = 0,52$ .Pro  $C_{13}H_{12}O_4N_4$ 

vypočteno:

54,1 % C, 4,2 % H, 19,4 % N;

nalezeno:

54,2 % C, 4,3 % H, 19,4 % N.

## Příklad 7

N-[N''-[1'-(methyl)-benzal]-aminooxyacetyl]-  
-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinVýtěžek: 78 % teorie. Teplota tání po pře-  
krystalování z ethanolu: 160 až 162 °C.  
 $R = 0,72$ .Pro  $C_{16}H_{16}O_3N_4$ 

vypočteno:

61,5 % C, 5,1 % H, 18,0 % N;

nalezeno:

61,4 % C, 5,3 % H, 18,2 % N.

## Příklad 8

N-[N''-(cyklopentyliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-  
-( $\beta$ -fenyl)-propionyl]-N'-(izonikotinoyl)-  
-hydrazinVýtěžek: 84 % teorie. Teplota tání po pře-  
krystalování ze směsi ethanolu a vody:  
191 až 194 °C.  $R_f = 0,75$ .  
 $[\alpha]_D^{25} = 71^\circ$  (c=1; ethanol).Pro  $C_{20}H_{22}O_3N_4$ 

vypočteno:

65,6 % C, 6,1 % H, 15,3 % N;

nalezeno:

65,5 % C, 6,2 % H, 15,3 % N.

## Příklad 9

N-[N''-(m-nitrobenzal)-D- $\alpha$ -aminooxy-  
-( $\beta$ -fenyl)-propionyl]-N'-(izonikotinoyl)-  
-hydrazinhydrochlorid2,31 g (0,005 molu) N-[D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -  
fenyl)-propionyl]-N'-(izonikotinoyl)-hyd-  
razindihydrobromidu bylo rozpuštěno při



teplotě místnosti za míchání, popřípadě třepání v 15,0 ml methanolu a k roztoku bylo nejprve přidáno 0,78 g (0,0052 molu) m-nitrobenzaldehydu a potom 0,82 g (0,010 molu) octanu sodného v 50 ml vody. Reakční směs byla míchána, popřípadě třepána 16 hodin při teplotě místnosti, potom zředěna 25 ml vody a pak 3krát extrahována vždy 15 ml ethylacetátu.

Organické fáze byly spojeny, 2krát promyty 10 ml vody a sušeny přes bezvodý síran sodný. Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku. Volné báze byly zpracovány 20 ml 0,5 N diethyletheru okyseleného kyselinou solnou a získaná adiční sůl s kyselinou byla odfiltrována, rozpuštěna ve vřoucí ethanolu a potom po ochlazení roztoku srážena stejným objemem diethyletheru. Tak bylo získáno 1,80 g (78 % teorie) N-[N''-(m-nitrobenzal)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -fenyl)-propionyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinhydrochloridu o teplotě tání 76 až 78 °C.  $R_f=0,10$ .  $[\alpha]_D^{28}=+72^\circ$  (c=1; ethanol).

Pro  $C_{22}H_{20}O_5N_5Cl$

vypočteno:

56,3 % C, 4,3 % H, 7,5 % Cl;

nalezeno:

56,3 % C, 4,4 % H, 7,4 % Cl.

Analogickým způsobem, avšak bez tvorby adiční soli kyseliny byla získána následující sloučenina.

Příklad 10

N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-aminooxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin

Výtěžek: 93 % teorie. Teplota tání po překrystalizování z vody: 168 až 170 °C.  $R_f=0,08$ .

Pro  $C_{13}H_{11}O_6N_5$

vypočteno:

46,9 % C, 3,3 % H, 21,0 % N;

nalezeno:

46,8 % C, 3,3 % H, 21,0 % N.

Příklad 11

N-[N''-(p-hydroxybenzal)-aminooxyacetyl]-N'-(p-hydroxybenzaldehyd)-hydrazon

1,50 g (0,010 molu) hydrazidu kyseliny aminoxyoctové bylo rozpuštěno v 10 ml ethanolu a k roztoku bylo přidáno 2,44 g (0,020 molu) 4-hydroxybenzaldehydu. Reakční směs byla 30 minut zahřívána k varu pod zpětným chladičem a potom ponechána stát 16 hodin při teplotě místnosti. Roztok byl za sníženého tlaku oddestilován. Zbytek byl 3krát extrahován vždy 10 ml vo-

dy, přičemž produkt pevný. Odfiltrovaný surový produkt byl překrystalizován z 50% vodného ethanolu. Výtěžek: 140 g (45 % teorie) N-[N''-(p-hydroxybenzal)-aminooxyacetyl]-N'-(p-hydroxybenzaldehyd)-hydrazon s teplotou tání 218 až 220 °C.  $R_f=0,62$ .

Pro  $C_{16}H_{15}O_4N_3$

vypočteno:

61,1 % C, 4,8 % H;

nalezeno:

61,0 % C, 4,8 % H.

Analogickým způsobem byla vyrobena následující sloučenina:

Příklad 12

N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-aminooxyacetyl]-N'-(5-nitrofurfuryl)-hydrazon

Výtěžek: 68 % teorie: Teplota tání po překrystalování z ethanolu: 225 až 226 °C.  $R_f=0,22$ .

Pro  $C_{12}H_9O_8N_5$

vypočteno:

41,0 % C, 2,6 % H, 20,0 % N;

nalezeno:

40,8 % C, 2,7 % H, 20,0 % N.

Příklad 13

N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxybutyryl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin

1,0 g (0,00412 molu) N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxymáselné kyseliny, 0,55 g (0,004 molu) hydrazidu kyseliny izonikotinové a 0,85 g (0,00412 molu) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu bylo mícháno, popřípadě třepáno 16 hodin při teplotě místnosti v 10 mililitrech bezvodého dimethylformamidu. Vyloučená N,N'-dicyklohexylmočovina byla odfiltrována a filtrát byl odpařován za sníženého tlaku k sušině. Zbytek byl rozpuštěn v 15 ml N kyseliny solné a 3krát extrahován 5 ml ethylacetátu. Vodná fáze byla neutralizována pevným bikarbonátem sodným (ph=7) a vysražený produkt byl odfiltrován, promyt vodou a překrystalizován z 50% vodného ethanolu. Tak bylo získáno 0,96 g (69 % teorie) N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxybutyryl]-N'-izonikotinoyl)-hydrazinu s teplotou tání 164 až 166 °C.  $R_f=0,15$ .  $[\alpha]_D^{28}=+132^\circ$  (c=1; ethanol).

Pro  $C_{15}H_{11}O_6N_5$

vypočteno:

49,2 % C, 4,3 % H, 20,0 % N;

nalezeno:

49,3 % C, 4,4 % H, 19,9 % N.

Použitá N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxymáselná kyselina byla získána takto: 3,10 g (0,020 molu) hydrochloridu kyseliny D- $\alpha$ -aminooxymáselné bylo rozpuštěno v 7,0 ml vody a k roztoku přidáno 1,64 g (0,020 molu) natriumacetátu a potom při teplotě místnosti za míchání, popřípadě třepání 2,84 g (0,020 molu) 5-nitrofurfurolu v 10,0 ml methanolu. Reakční směs byla ponechána stát 16 hodin při teplotě místnosti a potom zředěna 23,0 ml vody. Vyloučený produkt byl odfiltrován, sušen a překrytalizován z ethylacetátu. Tak bylo získáno 2,12 gramu (88 % teorie) N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxymáselné kyseliny s bodem tání 117 až 118 °C.  $R_f=0,77$ .  $[\alpha]_D^{30} = +34^\circ$  ( $c=1$ ; ethanol).

Pro  $C_9H_{10}O_6N_2$

vypočteno:  
44,7 % C, 4,1 % H, 11,6 % N;

nalezeno:  
44,8 % C, 4,0 % H, 11,6 % N.

Podobným způsobem byla vyrobena následující sloučenina:

Příklad 14

N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\gamma$ -methylthio)-butyryl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazin

Výtěžek: 70 % teorie. Teplota tání po překrytalizování z ethylacetátu: 130 až 135 °C.  $R_f=0,17$ .  $[\alpha]_D^{25} = +89^\circ$  ( $c=1$ ; ethanol).

Pro  $C_{16}H_{17}O_5N_5S$

vypočteno:  
47,2 % C, 4,2 % H, 17,2 % N;

nalezeno:  
47,2 % C, 4,3 % H, 17,1 % N.

Kyselina N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\gamma$ -methylthio)máselná použitá jako výchozí sloučenina byla získána takto:

Kyselina N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\gamma$ -methylthio)máselná byla vyrobena podobně jako výchozí sloučenina v příkladu 13 a pro lepší manipulaci byla přeměněna o sobě známým způsobem na svou dicyklohexylamoniovou sůl. Před použitím byla kyselina ze soli uvolněna o sobě známým způsobem. Teplota tání: 158 až 159 °C.

Pro  $C_{22}H_{35}O_6N_3S$

vypočteno:  
56,3 % C, 7,5 % H, 9,0 % N;

nalezeno:  
56,3 % C, 7,4 % H, 9,1 % N.

Příklad 15

N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -fenyl)-propionyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinhydrochlorid

1,0 g (0,0018 molu) pentachlorfenylesteru kyseliny N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -fenyl)-propionové a 0,25 g (0,0018 molu) hydrazidu kyseliny izonikotinové bylo rozpuštěno v 10 ml bezvodého dimethylformamidu a mícháno, popřípadě třepáno 6 hodin při teplotě místnosti. Potom byla reakční směs odpařována za sníženého tlaku k sušině. Zbytek byl 3krát extrahován 5 ml roztoku N bikarbonátu sodného a potom 2krát 5 ml vody.

Organické fáze byly spojeny a sušeny přes síran sodný a potom bylo rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestilováno. Zbytek byl zpracován s 20 ml 0,5 N diethyletheru okyseleného kyselinou solnou. Získaná adiční sůl kyseliny byla odfiltrována, rozpuštěna ve vroucím ethanolu a po ochlazení roztoku srážena diethyletherem. Tak bylo získáno 0,64 g (81 % teorie) N-[N''-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -fenyl)-propionyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinhydrochloridu s teplotou tání 75 až 76 °C.  $R_f=0,08$ .  $[\alpha]_D^{28} = +86^\circ$  ( $c=1$ ; ethanol)

Pro  $C_{20}H_{18}N_5Cl$

vypočteno:  
52,3 % C, 3,9 % H, 7,7 % Cl;

nalezeno:  
52,2 % C, 4,0 % H, 7,7 % Cl.

Pentachlorfenylester kyseliny N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -fenyl)-propionové použitý jako výchozí látka byl získán takto:

2,17 g (0,10 molu) hydrochloridu kyseliny D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -fenyl)-propionové bylo necháno reagovat způsobem popsaným v příkladu 13 při výrobě tam použité výchozí látky s 1,42 g (0,010 molu) 5-nitrofurfurolu. Tak bylo získáno 2,75 g (91 % teorie) kyseliny N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -fenyl)-propionové o teplotě tání 156 až 158 °C.  $R_f=0,52$ .  $[\alpha]_D^{25} = -8^\circ$  ( $c=0,6$ ; ethanol).

Pro  $C_{14}H_{12}O_6N_2$

vypočteno:  
55,2 % C, 4,0 % H, 9,2 % N;

nalezeno:  
55,2 % C, 4,1 % H, 9,1 % N.

Potom bylo rozpuštěno 1,0 g (0,0046 molu) kyseliny N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -fenyl)-propionové, 1,22 g (0,0046 molu) pentachlorfenolu a 0,95 g (0,0046 molu) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu za míchá-

ní, popřípadě třepání v 10 ml dioxanu. Reakční směs byla ponechána 16 hodin stát a potom byla vyloučená N,N'-dicyklohexylmočovina odfiltrována. Tak bylo získáno 2,12 g (83 % teorie) pentachlorfenylesteru kyseliny N-(5-nitrofurfuryliden)-D- $\alpha$ -aminooxy-( $\beta$ -fenyl)-propionové o teplotě tání 164 až 165 °C.  $R_f=0,77$ .  $[\alpha]_D^{30}=+134^\circ$  ( $c=1$ ; dioxan).

Pro  $C_{20}H_{11}O_6N_2Cl_5$

vypočteno:

43,5 % C, 2,0 % H, 32,0 % Cl;

nalezeno:

43,6 % C, 2,1 % H, 31,9 % Cl.

Příklad 16

Hydrazidhydrobromid kyseliny N-[N''-(cyklohexyliden)]-aminooxyoctové

0,70 g (0,004 molu) kyseliny N-cyklohexyliden)-aminooxyoctové bylo rozpuštěno v 10,0 ml bezvodého dioxanu a k roztoku přidáno 0,66 g (0,004 molu) benzyloxykarboxylhydrazinu a 0,82 g (0,004 molu) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs byla 2 hodiny míchána, popřípadě třepána při teplotě místnosti. Vyloučená N,N'-dicyklohexylmočovina byla odfiltrována a filtrát byl za sníženého tlaku odpařován k sušině. Zbytek byl vzat do 20 ml ethylacetátu a 2krát extrahován 10 ml 2 N kyseliny solné a potom 1krát 10 ml vody a nato sušen a odpařován k sušině. Zbytek byl rozetřen s 20 mililitry petroletheru. Tak bylo získáno 0,80 gramu (61 % teorie) N-N''-(cyklohexyliden)-aminooxyacetyl-N'-(benzyloxykarbonyl)-hydrazinu o bodu tání 92 až 94 °C. Produkt byl 25 minut míchán, popřípadě třepán se 4,0 ml 4 M kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové při teplotě místnosti za vyloučení vlhkosti ze vzduchu a potom zředěn 40 ml bezvodého diethyletheru. Vyloučený surový produkt byl rozpuštěn ve vroucím ethanolu a po ochlazení srážen diethyletherem. Tak bylo získáno 0,45 g (70 % teorie) hydrazidbromidu kyseliny N-[N''-(cyklohexyliden)-aminooxyoctové] o teplotě varu 108 až 110 °C.  $R_f=0,65$ .

Pro  $C_8H_{16}O_2N_3Br$

vypočteno:

36,1 % C, 6,0 % H, 15,7 % N, 30,0 % Br;

nalezeno:

36,4 % C, 6,1 % H, 15,3 % N, 30,0 % Br.

Podobným způsobem byla vyrobena následující sloučenina:

Příklad 17

Hydrazidhydrobromid kyseliny N-N''-[1'-(methyl)-benzal]-aminooxyoctové

Výtěžek: 80 % teorie. Teplota tání po překrytí ze směsi ethanolu a etheru: 126 až 128 °C.  $R_f=0,12$ .

Pro  $C_{10}H_{14}O_2N_3Br$

vypočteno:

41,6 % C, 4,9 % H, 14,5 % N;

nalezeno:

41,5 % C, 4,9 % H, 14,3 % N.

Příklad 18

Hydrazid kyseliny N-N''-(furfuryliden)-aminooxyoctové

1,50 g (0,015 molu) methylesteru kyseliny aminoxyoctové, 1,24 ml (0,015 molu) furfurolu a 10,0 ml ethanolu bylo zahříváno 30 minut k varu pod zpětným chladičem. Potom bylo rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestilováno a k 2,4 g zbytku byla za míchání, popřípadě třepání přidáno 1,50 ml hydrazinhydrátu při 0 °C. Reakční směs byla ponechána stát 16 hodin při teplotě 0 °C. Vyloučené krystaly byly odfiltrovány. Tak bylo získáno 1,90 g (69 % teorie) hydrazidu kyseliny N-N''-(furfuryliden)-aminooxyoctové o teplotě tání 78 až 80 °C.  $R_f=0,25$ .

Pro  $C_7H_9O_3N_3$

vypočteno:

45,9 % C, 4,9 % H, 22,9 % N;

nalezeno:

45,5 % C, 5,0 % H, 22,9 % N.

Podobným způsobem byly vyrobeny následující sloučeniny:

Příklad 19

Hydrazid kyseliny N-N''-(izopropyliden)-aminooxyoctové

Výtěžek: 86 % teorie. Teplota tání po překrytí ze směsi ethanolu a etheru: 68 až 70 °C.  $R_f=0,21$ .

Pro  $C_5H_{11}O_2N_3$

vypočteno:

41,4 % C, 7,6 % H, 29,0 % N;

nalezeno:

41,3 % C, 7,7 % H, 29,1 % N.

Příklad 20

Hydrazid kyseliny N-N''-(p-nitrobenzal)-aminooxyoctové

Výtěžek: 98 % teorie. Teplota tání po překrytí z ethanolu: 180 až 181 °C.  $R_f=0,15$ .

Pro  $C_9H_{10}O_4N_4$ 

vypočteno:

45,4 % C, 4,2 % H, 23,1 % N;

nalezeno:

45,5 % C, 4,3 % H, 23,5 % N.

Příklad 21

Hydrazid kyseliny N-N''-(benzal)-amino-  
oxyoctové

Výtěžek: 53 % teorie. Teplota tání po pře-  
krytalizování z ethanolu: 118 až 119 °C.  
 $R_f = 0,20$ .

Pro  $C_9H_{11}O_2N_3$ 

vypočteno:

55,9 % C, 5,7 % H, 21,7 % N;

nalezeno:

55,9 % C, 5,7 % H, 21,7 % N.

Příklad 22

Hydrazid kyseliny N-N''-(p-chlorbenzal)-  
aminoxyoctové

Výtěžek: 61 % teorie. Teplota tání po pře-  
krytalizování z ethanolu: 112 až 113 °C.  
 $R_f = 0,21$ .

Pro  $C_9H_{10}O_2N_3Cl$ 

vypočteno:

47,4 % C, 4,4 % H, 18,4 % N;

nalezeno:

47,1 % C, 4,1 % H, 18,1 % N.

Příklad 23

Hydrazid kyseliny N-N''-[1'-(fenyl)-  
benzal]-aminoxyoctové

Výtěžek: 52 % teorie. Teplota tání po pře-  
krytalizování ze směsi ethanolu a vody:  
61 až 63 °C.  $R_f = 0,62$ .

Pro  $C_{15}H_{15}O_2N_3$ 

vypočteno:

66,9 % C, 5,6 % H, 15,6 % N;

nalezeno:

66,6 % C, 5,9 % H, 15,8 % N.

Příklad 24

Hydrazid kyseliny N-N''-[N'''-(ethoxy-  
karbonyl)-piperidyliden]-aminoxyoctové

Výtěžek: 75 % teorie. Teplota tání po pře-  
krytalizování z ethanolu: 116 až 118 °C.  
 $R_f = 0,37$ .

Pro  $C_{10}H_{18}O_4N_4$ 

vypočteno:

46,8 % C, 7,0 % H, 21,7 % N;

nalezeno:

46,9 % C, 6,9 % H, 21,8 % N.

Příklad 25

Hydrazid kyseliny N-N''-(n-butyliden)-  
aminoxyoctové

Výtěžek: 88 % teorie: Produkt byl olejovi-  
tý.  $R_f = 0,33$ .

Pro  $C_6H_{13}O_2N_3$ 

vypočteno:

45,3 % C, 8,2 % H;

nalezeno:

45,5 % C, 8,4 % H.

Příklad 26

N-[N''-(izopropyliden)-aminoxyacetyl]-N'-  
-(izonikotinoyl)-hydrazinhydrobromid

0,50 g (0,0024 molu) N-(aminoxyacetyl)-  
N'-(izonikotinoyl)-hydrazinu bylo rozpuště-  
no ve 3,0 ml acetonu a roztok byl zahříván  
10 minut k varu. Světležluté krystaly vylou-  
čené při ochlazování byly odfiltrovány a  
promyty malým množstvím acetonu 0,58 g  
[98 % teorie] N-[N''-(izopropyliden)-amino-  
oxyacetyl]-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinu  
o teplotě tání 135 až 136 °C.  $R_f = 0,43$ .

Pro  $C_{11}H_{14}O_3N_4$ 

vypočteno:

52,8 % C, 5,6 % H, 22,4 % N;

nalezeno:

52,7 % C, 5,7 % H, 22,4 % N.

Potom bylo rozpuštěno 0,50 g N-[N''-(izo-  
propyliden)-aminoxyacetyl]-N'-(izonikoti-  
noyl)-hydrazinu ve 2,0 ml 36% roztoku  
bromovodíku v ledové kyselině octové. Vy-  
tvořená sůl byla srážena 10,0 ml bezvodého  
diethyletheru. Tak bylo získáno 0,63 g (98  
procent teorie) N-N''-(izopropyliden)-amino-  
oxyacetyl-N'-(izonikotinoyl)-hydrazinhydro-  
bromidu o teplotě tání 152 °C.  $R_f = 0,07$ .

Pro  $C_{11}H_{15}O_3N_4Br$ 

vypočteno:

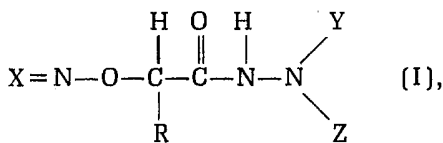
39,9 % C, 4,5 % H, 24,8 % Br;

nalezeno:

39,8 % C, 4,6 % H, 24,9 % Br.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby substituovaných derivátů hydrazidů kyselin  $\alpha$ -aminooxykarboxylových obecného vzorce I



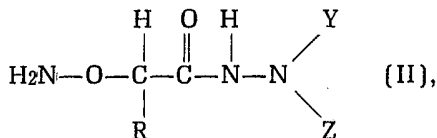
kde X značí cykloalkylidenový zbytek, substituovaný azacykloalkylidenový zbytek nebo methylenový zbytek substituovaný fenylovými nebo kyslíkatými heterocyklickými zbytky, které obojí jsou alespoň jednou substituovány alkylem s 1 až 5 atomy uhlíku a/nebo atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou a/nebo aminoskupinou,

R znamená atom vodíku, benzylový zbytek nebo alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný alespoň jednou methylthioskupinou,

Y značí atom vodíku a

Z značí atom vodíku nebo acylový zbytek odvozený od pyridinkarboxylové kyseliny, nebo

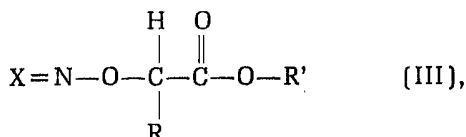
Y a Z spolu značí substituenty uvedené pro X, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačený tím, že se nechá reagovat hydrazid kyseliny  $\alpha$ -aminooxykarboxylové obecného vzorce II



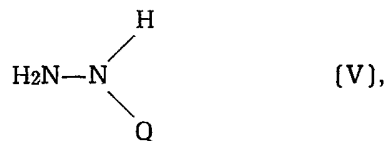
v němž R, Y a Z mají shora uvedený význam, nebo jeho adiční sůl s kyselinou, s oxosloučeninou obecného vzorce IV



kde X má shora uvedený význam, nebo se nechá reagovat Schiffova báze obecného vzorce III



kde X a R mají shora uvedený význam a R' značí atom vodíku, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek substituovaný alespoň jednou atomem halogenu nebo nitroskupinou, s derivátem hydrazinu obecného vzorce V



v němž Q značí atom vodíku, acylový zbytek odvozený od kyseliny pyridinkarboxylové, alkoxykarboxylovou chránicí skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzyloxykarboxylovou chránicí skupinou, a popřípadě se chránicí skupiny odstraní, a popřípadě získaná báze se převede na adiční sůl s kyselinou, anebo se z adiční soli uvolní báze, anebo se adiční sůl převede v jinou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí látky používá opticky D-aktivního isomeru.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačený tím, že se reakce provádí v prostředí rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující dimethylformamid, dioxan, aceton, ethylacetát, methanol, ethanol a isopropanol.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti akceptoru kyseliny vybraného ze skupiny zahrnující trialkylamin, octan alkalického kovu, a normální nebo kyselý uhličitán alkalického kovu.

5. Způsob podle bodů 1 nebo 2 až 4, vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti sekundární nebo terciární organické báze, jejíž disociační konstanta je větší než disociační konstanta aminoxykupiny.

6. Způsob podle bodů 1 nebo 2 až 5, vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě 0 až 40 °C, zejména při teplotě místnosti.

7. Způsob podle bodů 1 nebo 2 až 6, vyznačený tím, že se na každý mol nesubstituovaného hydrazidu kyseliny  $\alpha$ -aminokarboxylové obecného vzorce II používá 2 molů oxosloučeniny vzorce IV.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce III používá v D-aktivní formě.

9. Způsob podle bodu 1 nebo 8, vyznačený tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce V, která má na svém dusíkovém atomu chránicí skupinu, která se na konec reakčního postupu odštěpí.

10. Způsob podle bodů 1 a 9, vyznačený tím, že se odštěpení chránicí skupiny v produktu provádí kyselou hydrolýzou, s výhodou kyselinou halogenovodíkovou v organickém rozpouštědle, zejména kyselinou bromovodíkovou v ledové kyselině octové.